

# Genetické syndromy predisponující k dětským nádorům centrálního nervového systému

## Genetic Syndromes Predisposing to Tumors of Central Nervous System in Children

Krutílková V.

Gennet, Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Nádorová onemocnění u dětí jsou obecně vzácná. Ze solidních nádorů jsou nejčastější právě nádory centrálního nervového systému. Ve srovnání s dospělými je v těchto případech genetická predispozice relativně častá (obecně se předpokládá asi u 15–25 % dětských malignit) a je popsána řada monogenně dědičných syndromů, u kterých je mozkový nádor jedním z hlavních symptomů. **Cíl:** Článek uvádí přehled genetických syndromů asociovaných s vysokým rizikem nádorů centrálního nervového systému manifestujících se v dětském věku. Uvedené nádorové predispozice jsou rozděleny do dvou skupin. V první části jsou uvedeny syndromy s multisystémovou manifestací, u kterých jsou nádorová onemocnění jedním ze symptomů a které jsou většinou diagnostikovány na základě jiných než nádorových projevů. Důležité je u těchto pacientů zajistit preventivní sledování k včasné diagnostice možných tumorů. Ve druhé části pak jsou uvedeny jednotky charakterizované právě nádorovými onemocněními, která vedou k jejich diagnostice. Stručná charakteristika jednotlivých afekcí je zaměřena na asociované tumory centrálního nervového systému. Odhalení nádorové predispozice u dítěte je důležité nejen pro dítě samotné, ale i pro jeho příbuzné. U nemocného dítěte je často nutná modifikace léčby s ohledem na genetickou diagnózu, s rozvojem personalizované medicíny jistě dojde i k možnosti tzv. léčby na míru. V neposlední řadě je pak třeba pro dítě zajistit cílenou preventivní péči s ohledem na riziko dalších malignit. Diagnóza hereditární nádorové predispozice má velký dopad též na příbuzné pacienta. Umožňuje specifikovat jejich onkologické riziko a v případě potřeby zajistit speciální prevenci. Pokud rodiče plánují další těhotenství, je možno předejít přenosu dispozice použitím preimplantační, event. prenatalní diagnostiky.

### Klíčová slova

nádory mozku – dítě – dědičné nádorové syndromy

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The authors declare she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Věra Krutílková**  
Gennet  
Centrum lékařské genetiky  
a reprodukční medicíny  
Kostelní 9  
170 00 Praha 7  
e-mail: vera.krutilkova@gennet.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 7. 2015

Přijato/Accepted: 26. 8. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016S71>

## Summary

**Background:** The overall incidence of childhood malignancies is rather low. Central nervous system tumours constitute the largest group of solid tumours among children. In contrast to adult population, a genetic predisposition is frequently associated with these malignancies (it is assumed to occur in approximately 15–25% of all childhood tumours) and there is also a number of monogenic hereditary syndromes known to be associated with brain tumours. **Aim:** The purpose of this article is to present an overview of genetic syndromes reported to increase the risk of childhood central nervous system tumours. The outlined tumour predispositions are divided into two groups. Firstly, syndromes with multisystem manifestation, where neoplasia is one of the components, whereas the distinguishing symptom is usually non-oncological. Secondly, there are syndromes that are diagnosed by the associated neoplasm without any other noticeable phenotypic manifestation. A brief description of particular diseases is provided with a focus on associated central nervous system tumours. Detection of a tumour predisposition in a child is important not only for the child itself, but also for its family relatives. Often, a modification of treatment is necessary in regards to a genetic diagnosis. With the evolution of personalised medicine the possibility of “tailored” therapy will probably be a demanded solution. Last but not least, it is crucial to provide the child with a specialised preventive care owing to the risk of another potential malignancy. The diagnosis of hereditary cancer predisposition has also a big impact on the relatives of the patient. It enables to specify their oncological risk and arrange a specialised preventive care program, if needed. For high-risk parents planning another pregnancy there is a possibility to prevent the transfer of a certain disposition with the aid of preimplantation and prenatal genetic testing.

## Key words

brain tumours – child – hereditary cancer syndromes

## Úvod

Nádory centrální nervové soustavy (CNS) jsou u dětí nejčastějšími solidními nádory a představují asi 25 % všech nádorů dětského věku. Na rozdíl od dospělých je genetická predispozice u dětí s nádory CNS relativně častá. Mutace ve stejných genech se mohou objevovat jak v nádorech vzniklých na základě dědičné predispozice (germinální mutace), tak ve sporadických tumorech (somatické mutace). Dobře známým příkladem je meningiom a neurofibromatóza typu 2. Některé typy nádorů CNS u dětí (např. meduloblastom, ependyom, pilocytický astrocytom) jsou vázány k faktorům podílejícím se na růstu mozku v časném postnatálním životě, se stoupajícím věkem výskyt těchto tumorů klesá. Děti s malformacemi CNS mají zvýšené riziko nádorů mozku. Příčinou je aktivace těchto drah v různých patologických procesech. Například dráha SHH-PTCH-GLI se podílí na rozvoji holoprosencephalie, Smith-Lemli-Opitzova syndromu, meduloblastomu a Gorlina syndromu.

Genetické syndromy asociované s nádory CNS u dětí lze rozdělit na dvě skupiny:

1. Multisystémové syndromy, u kterých je nádor pouze jednou z manifestací (tab. 1), tyto syndromy jsou často diagnostikovány před rozvojem nádorového onemocnění.
2. Čistě nádorové predispozice, u kterých se v průběhu života objevují

různé typy tumorů (tab. 2) a které jsou diagnostikovány právě až na základě manifestace tumoru [1–4].

### Multisystémové syndromy asociované s nádory CNS u dětí

#### Neurofibromatóza typu 1

Neurofibromatóza typu 1 (NF1) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s výskytem v populaci 1 : 2 500–3 000, až v 50 % jde o *de novo* mutace. Kauzálním genem je gen *NF1*, jehož produktem je neurofibromin, který aktivuje GTPázu a inhibuje proteiny signální dráhy Ras, plní tedy funkci negativního růstového regulátoru [2].

Onemocnění se projevuje kombinací kožních, skeletálních, oftalmologických a neurologických příznaků. Pro diagnózu NF1 je nutná přítomnost dvou nebo více příznaků [5]:

- skvrny barvy café-au-lait (u dětí pět a více o průměru 0,5 cm nebo větším, u dospělých šest a více o průměru 1,5 cm nebo větších),
- dva a více neurofibromů jakéhokoli typu nebo jeden plexiformní,
- mnohočetné axilární nebo inguinální pihy,
- dysplazie sfenoidálního křídla nebo kongenitální ohnutí nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí,
- bilaterální gliom optického nervu,
- dva a nebo více Lischových nodulů (hamartomů duhovky),

- příbuzný 1. stupně s NF1 dle těchto kritérií.

Z nádorových projevů u dětí jsou nejčastější gliomy optiku (u 15–40 % pacientů), které se manifestují do 6., resp. 10. roku věku, později již vzácně. U dětí s gliomy chiasmatu se může objevit předčasná puberta, častější jsou též gliomy mozkového kmene. I u dětí a dospívajících se může objevit maligní tumor z pochvy periferního nervu. Častěji se vyskytují feochromocytomy, leukemie, Wilmsův tumor, vzácně rhabdomyosarkom, nediferencovaný sarkom a neuroblastom. Z nenádorových projevů se již v novorozeneckém věku mohou objevit skvrny café-au-lait, neurofibromy se většinou objevují kolem puberty, Lischovy noduly v předškolním věku. Častá je makrocefalie, skolióza, hydrocefalus, migrény a hypertenze. Lehká mentální retardace postihuje cca 10 % jedinců s NF1, u 60 % se objevují poruchy učení a chování, u 7 % dětí s NF1 se manifestuje epilepsie, převážně sekundární při tumorech CNS [5].

Pro léčbu asymptomatických gliomů optiku u pacientů s NF1 se doporučuje spíše konzervativní postup, u symptomatomatických optochiasmatických gliomů rostoucích v čase nebo vedoucích ke zhoršování zrakových funkcí či endokrinnímu deficitu se užívá konvenční chemoterapie a potenciálně i biologická léčba [2].

**Tab. 1. Multisystémové genetické syndromy spojené s rizikem nádorů CNS u dětí.**

Syndrom	Gen	Dědičnost	Asociovaný tumor CNS	Další tumory
neurofibromatóza typu 1	<i>NF1</i>	AD	gliom optiku, juvenilní pilocytický astrocytom, vzácně high-grade gliom	plexiformní neurofibromy, maligní tumory z pochvy periferních nervů, feochromocytom, neuroblastom, karcinom prsu, GIST, rhabdomyosarkom
Gorlinův syndrom	<i>PTCH</i> <i>SUFU</i>	AD	meduloblastom, meningiom, astrocytom, kraniofaryngiom, oligodendrogliom	bazocelulární karcinom, ovariální fibrom
tuberózní skleróza	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	AD	subependymální obrovskobuněčný astrocytom, kortikální tubera	renální angiomyolipom, kardiální rhabdomyomy, karcinom ledviny, LAM
Fanconiho anémie	<i>FANCD1/BRCA2</i> <i>FANCN/PALB2</i> (dosud popsáno dalších 13 genů)	AR	meduloblastom, PNET	leukemie, Wilmsův tumor, rhabdomyosarkom, neuroblastom, hepatoblastom, karcinom prsu
Cowdenův syndrom	<i>PTEN</i>	AD	cerebelární dysplastický gangliogliom, meningiom, meduloblastom, astrocytom, hamartom	hamartomy očí, gastrointestinálního a urogenitálního traktu, karcinom prsu, endometria, epitheliální karcinom štítnice
Rubinstein-Taybi syndrom	<i>CREBBP</i> <i>EP300</i> <i>del16p16.3</i>	AD	meduloblastom, PNET	neuroblastom, leukemie, rhabdomyosarkom, osteosarkom
ataxia teleangiektasia	<i>ATM</i>	AR	meduloblastom	leukemie, lymfom

AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní, GIST – gastrointestinální stromální tumor, LAM – lymfangioleiomyomatóza plic, PNET – primitivní neuroektodermální tumor

**Tab. 2. Hereditární nádorové predispozice primárně bez jiných než onkologických projevů s rizikem nádorů CNS u dětí.**

Syndrom	Gen	Dědičnost	Asociovaný tumor CNS	Další tumory
Li-Fraumeni syndrom	<i>TP53</i>	AD	high-grade gliom, karcinom choroidálního plexu, meduloblastom, PNET	sarkomy kostí a měkkých tkání, karcinomy nadledvin, leukemie, časný karcinom prsu
syndrom konstitučního deficitu v MMR opravném systému	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	AR	meduloblastom, gliom, supratentoriální PNET	leukemie, lymfomy, časný kolorektální karcinom, vzácně neurofibromy, karcinom endometria a urotraktu
familiární adenomatózní polypóza	<i>APC</i>	AD	meduloblastom (vzácně astrocytom, ependymom, pinealoblastom)	hepatoblastom, osteom, desmoid, karcinom Vaterské papily, kolorektální karcinom
neurofibromatóza typu 2	<i>NF2</i>	AD	meningiom, ependymom, pilocytický nebo difúzní astrocytom	vestibulární schwannomy
syndrom predispozice k rhabdoidním tumorům	<i>SMARCB1</i> <i>SMARCA4</i>	AD	atypický teratoidní/ /rhabdoidní tumor	unilaterální nebo bilaterální maligní rhabdoidní tumor ledviny, vzácně schwannomy (mimo vestibulární lokalizaci)
Von Hippel-Lindauova choroba	<i>VHL</i>	AD	hemangioblastom	hemangioblastom sítnice, renální karcinom ze světlých buněk, feochromocytom, neuroendokrinní tumory, nádory endolymfatického vaku

AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní, PNET – primitivní neuroektodermální tumor

**Gorlinův syndrom**

Gorlinův syndrom (GS) (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrom – NBCCS) je autozomálně dominantně dědičná afekce s incidencí 1 : 50 000–100 000, příčinou jsou mutace v tumor supresorovém genu *PTCH* (ve 20–30 % případů jde o *de novo* mutace), který kóduje transmembránový glykoprotein fungující jako antagonist signální dráhy Hedgehog. Popsán byl i další predisponující gen *SUFU*. Pro GS je typický vysoký vzrůst, makrocefalie, prominující čelo, hypertelorismus, mohou se vyskytovat vývojové vady (orofaciální rozštěp, malformace žeber a páteře, kongenitální katarakta, mikroftalmie, kolobom), srdeční fibromy (již i prenatalně), přemostění sella turcica, mentální subnorma. Objevují se čelistní cysty, bazaliomy, kožní keratocysty a milia, ovariální fibromy, popsány jsou i hamartomatózní polypy žaludku [6]. Z nádorů CNS je nejčastější meduloblastom, popisován je u 1–5 % pacientů, střední věk manifestace jsou dva roky věku (na rozdíl od sporadického, kdy je to šest let) a jde o desmoplastický typ. Léčba je identická se sporadickým meduloblastomem, měla by být však pokud možno eliminována radioterapie. V radiačním poli se rozvíjí velké množství invazivních bazocelulárních karcinomů, popsán je i vývoj dalších tumorů CNS (meningiomu, anaplastického astrocytomy) [7,8]. Bazocelulární karcinomy se u 75 % pacientů objevují do 20. roku věku.

**Tuberózní skleróza**

Tuberózní skleróza (TSC) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s incidencí 1 : 6 000. Příčinou jsou mutace v genu *TSC1* a *TSC2*, v 60–80 % jde o mutace *de novo*. Gen *TSC1* kóduje hamartin, gen *TSC2* tuberin. Hamartin s tuberinem vytvářejí heterodimery, které společně regulují buněčnou proliferaci v signální dráze PI3K/Akt (mTORC1) [9].

Diagnóza TSC je stanovena na základě diagnostických kritérií [10], penetrance je téměř 100 % (většinou do 15. roku věku), exprese klinických příznaků je extrémně variabilní i v rámci rodin. Typické jsou mnohočetné hamartomy mozku, srdce, očí a ledvin a kožní abnormality. Epilepsie se objevuje až u 80 %

pacientů, mentální retardace u 40 %, časté jsou i poruchy chování. V CNS se objevují kortikální tubera, subependymální hamartomatózní noduly a intrakraniální kalcifikace. Těžší postižení je u pacientů s mutací v genu *TSC1* než *TSC2*, ženy mívají lehčí formu než muži. U 10–15 % pacientů se do 20. roku věku manifestuje subependymální obrovskobuněčný astrocytom, který je benigní, pomalu rostoucí, typicky se vyskytující ve stěně postranní komory. K léčbě rostoucího tumoru je užívána chirurgická léčba a nově mTOR inhibitory [1].

**Fanconiho anémie**

Fanconiho anémie (FA) je autozomálně recesivně nebo X-recesivně dědičné onemocnění s incidencí 1 : 200 000–400 000 charakterizované vrozenými vadami, chromozomální nestabilitou a selháváním kostní dřeně. FA může být způsobena mutacemi nejméně v 15 genech. Tyto geny jsou důležité pro reparaci zkrížených vazeb v DNA.

Bialeickou mutací v genu *BRCA2* (*FANCD1*) je způsobeno 3–5 % případů FA. Tento typ FA má často těžký fenotyp s více vrozenými vadami a silnější nádorovou predispozicí. Nádory se často vyvíjejí již v první dekádě života, nejčastěji se jedná o akutní myeloidní leukemii a meduloblastom a na rozdíl od jiných typů FA je spektrum nádorů širší, zahrnující další embryonální tumory jako neuroblastom, hepatoblastom, Wilmsův tumor a také rhabdomyosarkom. Opakovaně byl popsán i vývoj nádorových multiplicit již v první dekádě života [11]. Podobný fenotyp vykazuje i FA způsobena bialeickými mutacemi v genu *PALB2* [12].

U dětí s těmito typy FA je v 25 % případů první manifestací tumor CNS. Přičemž diagnóza FA je u nich zcela zásadní, protože vzhledem k extrémní citlivosti k ionizujícímu záření a chemoterapii musí být léčba vedena ve speciálních režimech.

Vyvstává tedy otázka vyšetření genů *BRCA2*, event. *PALB2* u druhého rodiče v případě, že jeden je heterozygot mutace v tomto genu [11].

**Cowdenův syndrom**

Cowdenův syndrom (CS) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s in-

cidencí 1 : 200 000–250 000 způsobené mutacemi v genu *PTEN* (ve 35–60 % jde o mutace *de novo*). Syndrom je charakterizován mnohočetnými hamartomy a zvýšeným rizikem benigních i maligních tumorů. CS se většinou manifestuje do 20. roku věku mukokutánními lézemi, makrocefalií, časté jsou poruchy psychomotorického vývoje, mohou se objevit křeče. Z nádorů CNS je patognomická Lhermitte-Duclosova choroba, která se obvykle objevuje v dospělém věku, ale popsána je i u dětí. Ostatní popsané nádory jak CNS (meningiom, meduloblastom, gangliocytom, glioblastom), tak i v ostatních lokalizacích (štítnice, prsu, endometria) se objevují v dospělém věku [1].

**Rubinstein-Taybi syndrom**

Rubinstein-Taybi syndrom (RTS) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s incidencí 1 : 100 000–125 000, příčinou jsou mutace v genu *CREBBP* a *EP300C*, event. mikrolece v oblasti 16p13.3. Téměř vždy je důsledkem mutace *de novo*. Pacienti s RTS mají typickou faciální stigmatizaci, široké palce na ruku i nohu, malý vzrůst a středně těžkou až těžkou mentální retardaci. RTS je spojen se zvýšeným rizikem malignit, v dětství především meduloblastomu a leukemie [13,14].

**Ataxia teleangiectasia**

Ataxia teleangiectasia (AT) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění s incidencí 1 : 40 000–100 000, příčinou jsou mutace v genu *ATM*. Gen *ATM* kóduje proteinkinázu, která se účastní buněčných reparačních procesů. Hlavním příznakem je růstová retardace, okulokutánní teleangiectázie, imunodeficience a ataxie. Jedinci s AT mají vysoké riziko nádorových onemocnění, v dětství jsou nejčastější leukemie a lymfomy, z nádorů CNS je popisován meduloblastom, později je vysoké riziko dalších malignit (prsu, vaječníku, žaludku, melanomu, leiomyomu, popsány jsou i sarkomy). Typická je hypersenzitivita vůči radiačnímu záření, proto je důležitá znalost diagnózy AT před zahájením léčby (musí být použito modifikované léčebné schéma) [15].

## Hereditární nádorové syndromy asociované s tumory CNS u dětí bez další primárně nápadné systémové manifestace

### Li-Fraumeni syndrom

Li-Fraumeni syndrom je autozomálně dominantně dědičná afekce charakterizovaná mnohočetnými časnými nádory, s incidencí 1 : 5 000–20 000, v 7–20 % jde o mutace *de novo* [16]. Typické jsou tumory CNS, sarkomy kostí a měkkých tkání, adrenokortikální karcinomy a časné karcinomy prsu. Vyskytnout se ale mohou prakticky jakékoliv typy malignit. Příčinou Li-Fraumeni syndromu jsou mutace v genu *TP53*, který má klíčovou úlohu v regulaci buněčného cyklu a apoptózy. Vyšetření genu *TP53* je indikováno nejčastěji na základě modifikovaných kritérií dle Chompretové [17]. Nádorové riziko do 18. roku věku je 30–40 % [14]. Riziko nádorů CNS je u jedinců s Li-Fraumeni syndromem velmi vysoké – nejčastější je astrocytom, glioblastom, meduloblastom (často sonic-Hedgehog subtyp) a karcinom choroidálního plexu (CPC). U pacientů s CPC je pravděpodobnost nálezu mutace v genu *TP53* 36–44 % [18,19], u tohoto typu nádoru by mělo být vyšetření genu *TP53* indikováno vždy. Průměrný věk manifestace tumoru CNS je 16 let, více než polovina s Li-Fraumeni syndromem asociovaných tumorů CNS se vyvine u dětí do 18 let. U pacientů s Li-Fraumeni syndromem by měla být minimalizována expozice jak diagnostické, tak terapeutické radiaci vzhledem k riziku indukce dalších malignit [1].

### Syndrom konstitučního deficitu v MMR (mismatch repair) opravném systému

Syndrom konstitučního deficitu v MMR (mismatch repair) opravném systému (constitutional mismatch repair-deficiency syndrome – CMMR-D) je vzácná autozomálně recesivně dědičná afekce způsobená bíalelickými mutacemi v genech MMR. Geny MMR systému (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) hrají zásadní roli v udržení integrity genomu korekcí chyb vzniklých při replikaci DNA. Klinicky je jednotka naprosto odlišná od Lynchova syndromu s výrazně horší prognózou.

U poloviny pacientů s CMMR-D se rozvine nádor CNS (nejčastěji glioblastom a další high-grade gliomy, PNET, meduloblastom), u poloviny nádor zažívacího traktu (přítomny jsou mnohočetné polypy) a cca u třetiny se objeví hematologická malignita (lymfom, akutní lymfoblastická i myeloidní leukemie). Mohou se objevit další nádory ze spektra Lynchova syndromu. U 40 % pacientů se objevuje metachronní tumor. Nádory mozku a hematologické malignity jsou nejčastěji diagnostikovány v první dekádě života, kolorektální karcinom a karcinom tenkého střeva ve druhé a třetí. Karcinom endometria a urotraktu se objevuje u mladých dospělých.

Kromě nádorových onemocnění jsou pro jednotku typické kožní projevy typu skvrn café-au-lait, hypopigmentace, může být lehká imunodeficience i vrozené vývojové vady.

Rodinná anamnéza často ani u jednoho z rodičů Lynchova syndromu neodpovídá (nejčastější příčinou jsou mutace v genu *PMS2*).

Vyšetření genů MMR by mělo být indikováno u dětí s hematologickou malignitou nebo nádorem CNS a anamnézou podezřelou z Lynchova syndromu u jednoho z rodičů a/nebo při současném výskytu skvrn café-au-lait a/nebo sourozence s dětským nádorem. Vždy je též indikováno při výskytu nádoru GIT v období adolescence nebo při nádorové duplicitě odpovídající spektru CMMR-D.

Otázka odlišné senzitivity těchto pacientů na onkologickou léčbu je předmětem probíhajících studií [20].

### Familiární adenomatózní polypóza

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je autozomálně dominantně dědičná afekce charakterizovaná těžkou polypózou s incidencí 1 : 10 000. Příčinou jsou mutace v genu *APC*, ve 20–25 % jde o mutace *de novo*.

Gen *APC* ovlivňuje proliferaci a diferenciaci buněk.

Vzácně může být první manifestací meduloblastom v dětství, popsány jsou i další typy nádorů CNS (astrocytom, ependymom, pinealoblastom). Asociace FAP a extraintestinálních projevů (kožní léze typu fibromů, lipomů, sebaceózních a epidermoidních cyst, dále

nazopharyngeální aniofibromy, osteomy, desmoidní tumory, kongenitální hypertrofie retinálního pigmentového epitelu) je označována jako Gardnerův syndrom. Kombinace meduloblastomu (vzácně jiného tumoru CNS) a FAP je známa jako Turcotův syndrom typu 2. Z dalších dětských malignit je popisován hepatoblastom [21].

### Neurofibromatóza typu 2

Neurofibromatóza typu 2 (NF2) je autozomálně dominantně dědičná afekce s incidencí 1 : 33 000–40 000. Příčinou jsou mutace v tumor supresorovém genu *NF2*, až v 50 % jde o *de novo* mutace.

Pro onemocnění je typický rozvoj bilaterálních vestibulárních schwannomů, které se klinicky začínají projevovat většinou v pubertě. Mohou se objevovat i další benigní nádory jednak intrakraniální (meningiomy a ependymomy), jednak schwannomy centrálních a periferních nervů, vzácně astrocytomy a neurofibromy. Skvrny café-au-lait jsou popisovány asi u 40 % pacientů, ale jen asi 1 % jich má více než šest. Již v dětském věku může být přítomna katarakta, retinální hamartomy a epiretinální membrány.

Na rozdíl od NF1 jsou klinické projevy u NF2 v rámci rodiny podobné.

Časná diagnostika je zásadní pro správné načasování chirurgického řešení neurinomů akustiku a pro zachování sluchu [5]. Ve vybraných případech je přínosné radiochirurgické ozáření na gama noži či X-noži [22].

### Syndrom predispozice k rhabdoidním tumorům

Syndrom predispozice k rhabdoidním tumorům (RTPS) je vzácná autozomálně dominantně dědičná afekce. Příčinou jsou mutace v genu *SMARCB1*, cca v 75 % jde o mutace *de novo*, penetrance je neúplná (v řadě rodin je rodič asymptomatický nositel mutace), opakovaně je popsán i germinální mozaicismus u jednoho z rodičů. Ztráta funkce genu *SMARCB1* vede k vysoké chromozomální nestabilitě. Dalším predisponujícím genem je gen *SMARCA4*.

Pro jednotku je typický časný výskyt intrakraniálních rhabdoidních tumorů (atypický teratoidní rhabdoidní

tumor) a renálních či extrarenálních (v dutině břišní lokalizovaných) maligních rhabdoidních tumorů. Jde o vysoce maligní onemocnění se špatnou prognózou, u dětí s diagnostikovanou germinální mutací v genu *SMARCB1* je popisován časnější věk manifestace a horší prognóza přežití. V rodinách s RTPS byly dále popsány karcinom choroidálního plexu, medulloblastom a supratentoriální PNET [1,23].

Germinální mutace v genu *SMARCB1* jsou popisovány i v rodinách se schwannomatózou, která se manifestuje v dospělosti (schwannomy nepostihují vestibulární nerv), výjimečně jsou rodiny s kombinací fenotypu RTPS a schwannomů [1].

Na riziko RTPS je nutno pomýšlet u dětí s germinální delecí 22q11, pokud zahrnuje i oblast genu *SMARCB1* (syndrom je charakterizován vývojovými vadami obličeje a srdce, imunodeficiencí, poruchami psychomotorického vývoje – klinicky je znám jako DiGeorgův syndrom).

### Von Hippel-Lindauova choroba

Von Hippel-Lindauova choroba (VHL) je autozomálně dominantně dědičná afekce s incidencí 1 : 35 000–40 000, příčinou jsou mutace v genu *VHL*, cca v 20 % jde o mutace *de novo*.

Pro syndrom jsou charakteristické hemangioblastom CNS a retiny, feochromocytom, renální cysty a karcinom ledvin ze světlých buněk. VHL syndrom se většinou manifestuje v dospělosti, jsou ale popsány hemangioblastomy i u dětí a dospívajících, stejně tak i retinální hemangioblastomy. Většina pacientů s VHL má mnohočetné hemangioblastomy v mozgovém kmeni, míše a okolí nervových kořenů ve srovnání se sporadickými hemangioblastomy, které se nejčastěji vyskytují v mozečku [24].

### Závěr

U dospělých pacientů je příčinou nádorových onemocnění hereditární predispozice v 5–10 %, dle recentních studií se předpokládá, že u dětí je to v 15–25 % [25,26].

Pro odhalení genetické dispozice je nezbytná podrobná rodinná ana-

mnéza. Je však třeba si uvědomit, že řada uváděných syndromů vzniká na podkladě mutace *de novo*, rodinná anamnéza tedy nemusí být nijak nápadná.

U dítěte samotného je pak třeba klinické vyšetření zaměřené na specifické příznaky, např. kožní změny, koincidence s vrozenými vadami a jinými onemocněními (např. imunodeficit, ataxie). S ohledem na vlastní nádorové onemocnění je třeba si všimnout neobvyklé histologie, lokalizace tumoru či nezvykle časně manifestace onemocnění. Podezřelé by vždy měly být nádorové multiplicity či výskyt malignity u sourozenců.

Diagnóza genetického onemocnění u dítěte je velmi důležitá jednak s ohledem na případnou modifikaci léčby (speciální léčebné režimy u syndromů chromozomální nestability, v řadě případů je nutné omezit nebo vynechat radioterapii), s rozvojem personalizované medicíny se postupně otevírají možnosti tzv. léčby na míru a v neposlední řadě je nutné pro tyto děti zajistit speciální sledování k časně diagnostice event. dalších malignit. S rozvojem nových diagnostických možností i na tomto poli dochází k významnému zlepšení (příkladem je užití celotělové MRI u pacientů s Li-Fraumeniho syndromem).

Rozvoj metod molekulární diagnostiky v poslední době přinesl významné zlepšení diagnostických možností těchto predispozic. Využívány jsou metody sekvenace příští generace, k dispozici je řada panelů umožňujících vyšetření velkého množství genů v rámci jednoho testu, pro klinické použití se otevírají i možnosti sekvenace exomu, či dokonce genomu. Nutno podotknout, že velkým problémem stále zůstává klinická interpretace laboratorních nálezů.

Diagnóza hereditární nádorové predispozice má velký dopad též na příbuzné pacienta. Umožňuje specifikovat jejich onkologické riziko a v případě potřeby zajistit i pro ně speciální prevenci. Pokud rodiče plánují další těhotenství, je možno předejít přenosu dispozice použitím preimplantační, event. prenatalní diagnostiky. Je ale nutné, aby o těchto možnostech byli správně informováni.

### Literatura

1. Bleeker FE, Hopman SM, Merks JH et al. Brain tumors and syndromes in children. *Neuropediatrics* 2014; 45(3): 137–161. doi: 10.1055/s-0034-1368116.
2. Villani A, Malkin D, Tabori U. Syndromes predisposing to pediatric central nervous system tumors: lessons learned and new promises. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(2): 153–164. doi: 10.1007/s11910-011-0244-5.
3. Villavicencio EH, Walterhouse DO, Iannaccone PM. The sonic hedgehog-patched-gli pathway in human development and disease. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5): 1047–1054.
4. Poduri A, Evrony GD, Cai X et al. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science* 2013; 341(6141): 1237758. doi: 10.1126/science.1237758.
5. Petrák B, Plevová P, Novotný J et al. Neurofibromatosis von recklinghausen. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S38–S44.
6. Plevová P, Krutilková V, Puchmajerová A, et al. Gorlinův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S34–S35.
7. Amlashi SF, Riffaud L, Brassier G et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. A population-based study and review of the literature. *Cancer* 2003; 98(3): 618–624.
8. Choudry Q, Patel HC, Gurusinge NT et al. Radiation-induced brain tumors in nevoid basal cell carcinoma syndrome: implications for treatment and surveillance. *Child Nerv Syst* 2007; 23(1): 133–136.
9. Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R et al. Hereditární nádorová onemocnění. In: Foretová L, Svoboda M, Slabý O et al (eds). *Molekulární genetika v onkologii*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta 2014.
10. Vrtěl R, Filipová H, Vodička R et al. Tuberózní skleróza. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S50–S53.
11. Meyer S, Tischkowitz M, Chandler K et al. Fanconi anemia, BRCA2 mutations and childhood cancer: a developmental perspective from clinical and epidemiological observations with implications for genetic counselling. *J Med Genet* 2014; 51(2): 71–75. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101642.
12. Tischkowitz M, Xia B. PALB2/FANCD1 – recombining cancer and Fanconi anemia. *Cancer Res* 2010; 70(19): 7353–7359. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1012.
13. Roelfsema JH, Peters DJ. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9(23): 1–16.
14. Bourdeaut F, Miquel C, Richer W et al. Rubinstein-Taybi syndrome predisposing to non-WNT, non-SHH, group 3 medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(2): 383–386. doi: 10.1002/pbc.24765.
15. Pollard JM, Gatti RA. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1323–1331. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.057.
16. Gonzales KD, Buzin CH, Noktner KA et al. High frequency of *de novo* mutations in Li-Fraumeni syndrome: impact on age at first diagnosis. *J Med Genet* 2009; 46(10): 686–693. doi: 10.1136/jmg.2008.058958.
17. Tinat J, Bougeard L, Ronsin M et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009; 27(26): e108–e109. doi: 10.1200/JCO.2009.22.7967.
18. Gozali AE, Britt B, Shane L et al. Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: the Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991–2010. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(6): 905–909. doi: 10.1002/pbc.23349.
19. Krutilková V, Trková M, Fleitz J et al. Identification of five families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline TP53 mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41(11): 1597–1603.
20. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutio-

nal mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium „Care for CMmR-D“(C4CMmR-D). *J Med Genet* 2014; 51(5): 283–293. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102238.

21. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22. doi: 10.1186-1750-1172-4-22.

22. Sun S, Liu AJ. Long/term follow-up studies of Gamma Knife surgery for patients with neurofibromato-

sis type 2. *Neurosurg* 2014; 121 (Suppl): 143–149. doi: 10.3171/2014.8.GKS141503.

23. Bruggers CS, Bleyl SB, Pysher T et al. Clinicopathologic comparison of familial versus sporadic atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(7): 1026–1031. doi:10.1002/ppbc.22757.

24. Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R et al. Clinical features of patients bearing central nervous system he-

mangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2013; 155(1): 1–7. doi: 10.1007/s00701-012-1514-y.

25. Scheinemann K, Bouffet E (eds). *Pediatric neuro-oncology*. New York: Springer-Verlag 2015.

26. Schiffman JD, Geller JI, Mundt E et al. Update on pediatric cancer predisposition syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(8): 1247–1252. doi: 10.1002/pbc.24555.